

УДК 612.273.2:612.014.43

ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГИПОКСИИ И ВЕНТИЛЯТОРНЫХ РЕАКЦИЙ НА ГИПОКСИЧЕСКИЙ И ГИПЕРКАПНИЧЕСКИЙ СТИМУЛЫ ПОСЛЕ ДЕСЯТИДНЕВНЫХ ХОЛОДОВЫХ ЭКСПОЗИЦИЙ

Л.Т. Ковтун

НИИ Физиологии СО РАМН, Новосибирск

У 24 здоровых молодых мужчин определяли вентиляторную чувствительность к гипоксическому (HVR) и гиперкапническому (HCVR) стимулам, как показателей хеморецепторной регуляции дыхания, до и после общих кратковременных охлаждений (13° , 2 часа, 10 дней). Чувствительность к гипоксии ($sSaO_2$) определялась по скорости снижения сатурации гемоглобина артериальной крови (SaO_2) в HVR тесте, когда при экспоненциальном снижении концентрации O_2 во вдыхаемом воздухе, SaO_2 после некоторой задержки снижалась линейно. Выявлено, что кратковременные общие охлаждения вызвали увеличение толерантности к гипоксии в группе низкоустойчивых к гипоксии людей и несколько снизили функциональные резервы высокоустойчивых, что сопровождалось увеличением вентиляторного ответа на O_2 и CO_2 , типичной реакцией на гипоксическое воздействие. До охлаждений выделенные группы не различались по HVR и HCVR.

Ключевые слова: чувствительность к гипоксии, вентиляторный ответ на гипоксический стимул, вентиляторный ответ на гиперкапнический стимул, холодовые экспозиции, терморегуляция.

Введение. Гипоксия определяется как состояние, возникающее при недостаточном снабжении тканей организма кислородом или нарушении его использования в процессе биологического окисления из-за внешних или внутренних причин. Гипоксия возникает при путешествиях в горах, авиаперелетах, при задержках дыхания (ныряние, дыхательные тренировки, синдром задержки дыхания во сне), при стрессе, гиподинамии, кардиореспираторных заболеваниях, при неблагоприятных климатических воздействиях, в частности, действии холода за счет увеличения кислородного запроса для повышения обмена веществ с целью поддержания температуры тела. Таким образом, устойчивость к гипоксии отражает уровень функционирования газотранспортной системы и служит мерой функциональных резервов организма. Хотя в процессе газообмена участвуют все системы и органы организма вплоть до клеточного уровня, в доставке кислорода к тканям задействовано три основные системы: респираторная, сердечно-сосудистая и система крови, которые обеспечивают уровень гомеостатических параметров PaO_2 , $PaCO_2$, pH.

Каждая система состоит из аппарата и регуляторного механизма. Кроме того, существует многоуровневый регуляторный механизм, определяющий согласованность работы систем в составе целостного организма. Результирующим параметром этих сложных взаимодействий является насыщение гемоглобина артериальной крови (SaO_2), которое зависит от гомеостатических переменных PaO_2 , $PaCO_2$, pH, VE, температуры. Преимуществом выбора SaO_2 является и то, что этот параметр определяется неинвазивно и современное оборудование и программное обеспечение позволяют измерять его так часто, как это необходимо для дальнейшего анализа. Таким образом, нами, как и другими авторами [9; 13] параметр SaO_2 выбран для оценки чувствительности к гипоксии. Как у животных, так и у людей существует выраженная индивидуальная вариабельность чувствительности к гипоксии, обусловленная биологической целесообразностью поддержания неоднородности любой популяции [6; 5], она особенно проявлена у лиц, имеющих заболевания [14]. Замечено также, что тренировочный эффект гипоксических тренировок зависит от исходной индивидуальной чувствительности субъекта. Это касается как животных [6], так и человека [1]. Таким образом, существует потребность в уточнении и совершенствовании тренировочных или лечебных протоколов с учетом индивидуального уровня чувствительности гипоксии.

Во время горных восхождений в дополнение к гипоксии зачастую добавляется воздействие холода. К дыхательной системе при действии холода предъявляются противоречивые требования. С одной стороны необходимо увеличить вентиляцию, чтобы удовлетворить повышенную потребность в кислороде для увеличения теплопродукции, а с другой - необходимо снизить теплотери, связанные с дыханием, а значит, уменьшить вентиляцию. В таких условиях система регуляции дыхания должна обеспечить оптимальный режим функционирования и очевидно предположить, что приспособление дыхания к действию холода начинается с перестройки регуляторных механизмов.

Регуляцию дыхания можно рассматривать как открытую, адаптивную, многозвеньевую систему автоматического регулирования по отклонению регулируемых переменных (PaO_2 , $PaCO_2$, pH) [7]. Поскольку главной функцией системы регуляции дыхания является поддержание вентиляции, адекватной метаболическим нуждам организма, точнее, в соответствии с продукцией CO_2 , зависящей в свою очередь от потребления O_2 , гиперкапнический стимул является ведущим в хеморецепторной регуляции дыхания. Его вклад в регуляцию дыхания по отношению к гипоксическому стимулу оценивается как 7:1 [3]. В ответ на повышение содержания CO_2 во вдыхаемом воздухе вентиляция растет линейно, в то время как в ответ на снижение кислорода во вдыхаемой смеси вентиляция изменяется по

гиперболической зависимости и практически не изменяется, пока парциальное давление O_2 не снизится до 50-85 мм рт ст [11; 4] в зависимости от индивидуальной вентиляторной чувствительности к гипоксическому стимулу. HCVR определяет индивидуальный уровень легочной вентиляции [2; 20]. И HCVR и HVR величины стабильные, генетически детерминированные [22; 8], в то же время они могут меняться при действии различных факторов, влияющих на напряжение газов в крови. Есть свидетельства, что некоторые люди обладают пониженной вентиляторной реакцией на гипоксический (HVR) и гиперкапнический (HCVR) стимулы [8]. Это уроженцы высокогорья, больные с хроническими обструктивными заболеваниями легких, а также спортсмены высокого класса, адаптированные к длительным нагрузкам большой мощности. Известно, что краткосрочное воздействие высотной гипоксии увеличивает HVR [21] и HCVR [15] у здоровых людей. После адаптации к гипоксии они снижаются.

Хемочувствительность при действии холода представляет отдельную проблему. Трудность заключается в том, чтобы различить изменения собственно чувствительности хеморецепторов и снижение вентиляторного ответа, связанного с тормозящим действием холодовых рецепторов непосредственно на дыхательные центры. Интересно выяснить, каковы особенности изменения регуляции дыхания при действии холода и гипоксии.

Принимая во внимание все наблюдения, целью исследования было определить индивидуально-типологические особенности чувствительности к гипоксии, ее взаимосвязь с вентиляторной реакцией на O_2 и CO_2 до и после 10 дней общих двухчасовых охлаждений.

Методика. В исследовании приняли участие 24 здоровых мужчин 17-24 лет, жителей Западной Сибири. Все испытуемые дали информированное согласие на участие в экспериментах, которые были одобрены Этическим комитетом ФБГУ «НИИ физиологии» СО РАНН.

Тесты для определения HCVR по Read [18] и HVR по Weil et al. [25] проводились в термонейтральных условиях до и после 10-дневных холодовых экспозиций. По мере увеличения гиперкапнического стимула вентиляция увеличивается линейно. HCVR определялась по зависимости VE от $F_{et}CO_2$ и выражалась в наклоне S из уравнения регрессии: $VE = B + S * F_{et}CO_2$, где VE (л/мин) - минутная вентиляция; $F_{et}CO_2$ (об.%) - концентрация CO_2 в альвеолярном воздухе. После часового отдыха определяли HVR. Регистрировались SaO_2 , VE , концентрация O_2 (FO_2) во вдыхаемом воздухе. Прирост вентиляции в ответ на гипоксический стимул носит гиперболический характер. HVR оценивалась по величине коэффициента A , определяющего форму гиперболы: $VE = V_0 + A/(PAO_2 - 32)$, где PAO_2 - парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе. Чувствительность к гипоксии ($sSaO_2$) определяли по наклону SaO_2 в HVR тесте, когда при экспоненциальном

снижении концентрации O_2 во вдыхаемом воздухе, SaO_2 после некоторой задержки снижалась линейно: $SaO_2 = SaO_{2(0)} - sSaO_2 * time$. Использовался газоанализатор Eos Sprint «Erich Yaeger» (Германия), пульсоксиметр "Criticare" (США). Замеры проводились перед и после 10 дней охлаждения в термонейтральных условиях. Общие охлаждения проводились в климатической камере в течение 10 дней при $13^{\circ}C$ в течение двух часов. Испытуемые в купальных плавках лежали без движения. Замерялись параметры терморегуляции [16].

Статистическую обработку данных проводилась в пакете Statistica Advanced for Windows v.10. Применялся регрессионный анализ для оценки HCVR и $sSaO_2$. Использование теста Шапиро-Уилка показало, что анализируемые выборки нормально распределены, это позволило использовать традиционный дисперсионный анализ (ANOVA), апостериорные (Fisher LSD) сравнения. Данные были выражены как $M \pm m$, где M – средняя выборки, m – ошибка средней. В качестве достоверных рассматривались эффекты на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате общих десятидневных охлаждений вся группа проявила признаки гипотермической изоинсулятивной общей адаптации к холоду [16]. При этом произошло достоверное увеличение HVR и HCVR в термонейтральных условиях (табл. 1)

Таблица 1
Изменение чувствительности к гипоксии и вентиляторной чувствительности к CO_2 и O_2 после десятидневных общих охлаждений ($M \pm m$)

Параметр	До охлаждений	После охлаждений	p
$sSaO_2$	$-2,55 \pm 0,22$	$-2,08 \pm 0,12$	0,065
HCVR	$1,66 \pm 0,09$	$1,99 \pm 0,14$	0,04
HVR	$114,5 \pm 11,6$	$155 \pm 14,1$	0,03

Увеличение хеморецепторной чувствительности к O_2 и CO_2 способствует улучшению снабжения кислородом в условиях охлаждения. Общие холодовые экспозиции являются для испытуемых значительным стрессом, при котором система терморегуляции испытывает напряжение, о чем свидетельствует увеличение теплового долга [16]. В такой ситуации кислородный запрос повышается, но не удовлетворяется в достаточной мере, возникает эндогенная холодовая гипоксия, о которой впервые упомянул А.Д. Слоним [10]. Аналогичные изменения регуляции дыхания происходят при действии гипоксии [15; 21]. В результате охлаждений наблюдалась тенденция к снижению чувствительности к гипоксии (табл. 1.)

Для оценки индивидуально-типологических особенностей регуляции дыхания, присущей лицам с высокой чувствительностью к гипоксии (низкоустойчивые) и низкой чувствительностью к гипоксии (высокоустойчивые) вся группа была разделена на 3 по значению $sSaO_2$ до охлаждений. По значению параметра до 25% (нижний квартиль) выделена группа 1 (низкоустойчивые к гипоксии), $n=6$; в группу 2 вошли испытуемые со значением $sSaO_2$ от 25% до 75%, они определены как среднеустойчивые к гипоксии, $n=12$; в группу 3 (высокоустойчивых) вошли испытуемые со значением параметра $>75\%$ - верхний квартиль, $n=6$. Значения $sSaO_2$: $-4,09 \pm 0,3$; $-2,34 \pm 0,07$ и $-1,4 \pm 0,18$ соответственно. Анализ вариант (ANOVA) показал, что на изменение $sSaO_2$ существенное влияние оказали факторы «гипоксическая устойчивость» ($p=0,000$), «холод» ($p=0,002$), а также сочетание этих факторов ($p=0,000$). Для HCVR и HVR существенное влияние оказал фактор «холод» ($p=0,003$ и $p=0,001$ соответственно). Апостериорный анализ (Fisher LSD) показал, что до охлаждений группы достоверно различались по чувствительности к гипоксии (Табл.2), и не различались по хеморецепторной регуляции дыхания. Достоверных различий по HCVR и HVR не обнаружено. Это указывает на то, что эти параметры не могут быть предикторами чувствительности к гипоксии сами по себе, но могут быть использованы в качестве дополнительной информации. Так, Savourey et al. [19] не нашли корреляции между проявлениями горной болезни (AMS) и HVR, однако отмечается, что низкий HVR является предиктором для проявления отека легких при горных восхождениях [24], значение HCVR определяет индивидуальный уровень вентиляции [2].

Таблица 2

Чувствительность к гипоксии $sSaO_2$ и вентиляторный ответ на гиперкапнический (HCVR) и гипоксический (HVR) стимулы в выделенных группах до и после охлаждений ($M \pm m$)

До охлаждений			
	группа 1	группа 2	группа 3
$sSaO_2$	$-4,09 \pm 0,304$	$-2,35 \pm 0,075^*$	$-1,41 \pm 0,182^{*\wedge}$
HCVR	$1,64 \pm 0,065$	$1,58 \pm 0,157$	$1,72 \pm 0,121$
HVR	$124,52 \pm 9,458$	$116,92 \pm 13,117$	$104,04 \pm 16,230$
После охлаждений			
$sSaO_2$	$-2,45 \pm 0,242$	$-1,99 \pm 0,140$	$-1,88 \pm 0,210$
HCVR	$2,24 \pm 0,153$	$1,73 \pm 0,163^*$	$2,37 \pm 0,260^\wedge$
HVR	$175,65 \pm 15,009$	$144,86 \pm 19,944$	$189,50 \pm 27,083$

Примечание. Апостериорный анализ (Fisher LSD): * - сравнение с группой 1 (низкоустойчивых), \wedge - сравнение с группой 2 (среднеустойчивых), $p < 0,05$.

После охлаждения $sSaO_2$ почти вдвое снизилась в группе 1 ($p < 0,000$), имела тенденцию к снижению в группе 2 ($p = 0,087$) и несколько повысилась в группе 3 таким образом, что различия по

чувствительности к гипоксии между группами после охлаждений стали недостоверными. Обращает на себя внимание некоторое снижение устойчивости к гипоксии в группе изначально высокоустойчивых испытуемых. В работе с животными [6] показано, что гипоксические тренировки снижают или не изменяют толерантность у высокоустойчивых к гипоксии крыс. При работе со спортсменами обнаружено, что тренирующие эффекты курса интервальной гипоксической тренировки более выражены в группе лиц, имеющих исходно низкую устойчивость к гипоксическому фактору в сравнении с испытуемыми, устойчивыми к острой гипоксии [1].

HCVR после охлаждений достоверно увеличился в 1 и 3 группах, таким образом, что группы низкоустойчивых и высокоустойчивых к гипоксии стали достоверно отличаться от группы 2 и не различались между собой. В группе 2 (среднеустойчивых) HCVR практически не изменился. HVR достоверно увеличился в группе 3 и имел тенденцию к увеличению в группах 1 и 2 (табл. 2).

Следует отметить, что наиболее существенные изменения в хемочувствительности к CO_2 и O_2 произошли в группе 3 (высокоустойчивых к гипоксии). В группе 1 (низкоустойчивых) HCVR достоверно возрос и HVR имел тенденцию к увеличению. Во второй группе HCVR не изменился, HVR возрос недостоверно.

Закключение. После 10 дней двухчасовых общих охлаждений группа проявила признаки гипотермической изоинсулятивной адаптации, которая сопровождалась увеличением толерантности к гипоксии и увеличением вентиляторного ответа на CO_2 и O_2 , что является типичной реакцией на действие гипоксии и служит подтверждением того, что при действии холода возникает эндогенная «холодовая» гипоксия.

При определении индивидуальной чувствительности к гипоксии, вентиляторный гипоксический (HVR) и гиперкапнический (HCVR) ответы у здоровых нетренированных людей могут служить дополнительной информацией.

Индивидуально-типологический анализ выявил различные стратегии в реакциях на кратковременные общие охлаждения. Так, группа 1 (низкоустойчивые к гипоксии) существенно увеличила толерантность к гипоксии, соответственно произошло увеличение функциональных резервов организма за счет улучшения кислородного обеспечения тканей.

Испытуемые группы 3 (высокоустойчивых к гипоксии) показали наиболее существенные изменения в регуляции дыхания, что отражает стратегию сохранения гомеостатических параметров на том же уровне, несмотря на действие холода и гипоксии. Некоторое снижение толерантности к гипоксии, возможно, являются признаком того, что тренировки, затрагивающие энергетический баланс организма для них не

полезны. Группа 2 показала адекватный, энергетически наиболее экономный способ реакции на охлаждение, в результате которого произошли минимальные перестройки в регуляции дыхания при увеличении толерантности к острому гипоксическому воздействию.

Список литературы

1. *Бобылева О.В., Глазачев О.С.* Динамика показателей вегетативной реактивности и устойчивости к острой дозированной гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки // Физиология человека. 2007. Т. 33, № 2. С. 81–89
2. *Бреслав И.С., Глебовский В.Д.* Регуляция дыхания. Л.: Наука, 1981. 280 с.
3. *Бреслав И.С., Жиронкин А.Г., Салазкин В.Н., Шмелева А.М.* Математический анализ реакций дыхательной системы человека на гипоксию и гиперкапнию // Физиол. Журн. СССР. 1972. Т.58. С. 1749–1755
4. *Бреслав И.С., Пятин В.Ф.* Центральная и периферическая хеморецепция системы дыхания // Физиология дыхания. СПб, 1994. С. 416-472.
5. *Ковтун Л.Т., Татауров Ю.А., Мельников В.Н., Кривошеиков С.Г.* Анализ реакции сатурации гемоглобина артериальной крови кислородом на дыхание гипоксической газовой смесью // Физиология человека. 2011. Т. 37, № 3. С.64–69.
6. *Лукьянова Л.Д.* Функционально-метаболические особенности животных с различной индивидуальной резистентностью к гипоксии // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова. М., 2004. С. 156–169.
7. *Сергиевский М.В., Габдрахманов Р.Ш., Огородов А.М.* Структура и функциональная организация дыхательного центра. Новосибирск: Изд-во НГУ, 1993. 189 с.
8. *Серебровская Т.В.* Чувствительность к гипоксическому и гиперкапническому стимулу как отражение индивидуальной реактивности организма человека // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1985. № 5. С. 65–69.
9. *Серебровская Т.В., Никольский И.С., Ищук В.А., Никольская В.В., Тарануха Л.И., Кирик В.М., Галицкая С.Н.* Особенности содержания гемопозитических стволовых клеток и иммунного статуса людей с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии // Журн. АМН України. 2010. Т. 16. С. 163.
10. *Слоним А.Д.* Частная экологическая физиология млекопитающих. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1962. 498 с.
11. *Шмидт Р.Ф., Тевс Г.* Физиология человека / под ред. Р.Ф. Шмидта, Г. Тевса. М., 1996. Т. 3. С. 658–659.
12. *Bittel J.H.M.* Heat debt as an index for cold adaptation in men // J. Appl. Physiol. 1987. Vol. 62, № 4 P. 1627–1634.

13. *Burtscher M, Flatz M, Faulhaber M.* Prediction of susceptibility to acute mountain sickness by SaO₂ values during short-term exposure to hypoxia // *High Alt. Med. Biol.* 2004. Vol. 5, № 3. P. 335–340.
14. *Burtscher M, Mairer K, Wille M, Gatterer H, Ruedl G, Faulhaber M, Sumann G.* Short-term exposure to hypoxia for work and leisure activities in health and disease: which level of hypoxia is safe? // *Sleep and Breath.* 2012. Vol. 16. P.435–442.
15. *Fatemian M, Robbins PA.* Selected contribution: chemoreflex responses to CO₂ before and after an 8-h exposure to hypoxia in humans // *J. Appl. Physiol.* 2001. Vol. 90, № 4. P. 1607–1614.
16. *Kovtoun L.T., Krivoschekov S.G.* Ten-day cold exposures develop adaptation-compensatory mechanisms of regulation of heat exchange and breathing // *Int. J. of Circumpolar Health.* 2001. Vol. 60. P. 312–317.
17. *Mitchell R.A., Herbert D.A.* The effect of carbon dioxide on the membrane potentials of medullary respiratory neurons // *Brain Res.* 1974. Vol. 75. P. 345–349
18. *Read D.J.C.* A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide // *Australas. Ann. Med.* 1967. Vol. 16. P. 20–32.
19. *Savourey G, Moirant C, Etteradossi J, Bittel, J.* Acute mountain sickness relates to sea-level partial pressure of oxygen // *Eur. J. Appl. Physiol.* 1995. Vol. 70, № 6. P. 469–476.
20. *Schaefer K.E.* The role of respiratory pattern in adaptation to carbon dioxide // *Proc. Int. Union. Physiol. Sci. Munich.* 1971. Vol. 9. P. 496–502.
21. *Serebrovskaya T.V., Karaban I.N., Kolesnikova E.E., Mishunina T.M., Kuzminskaya L.A., Serebrovsky A.N., Swanson R.J.* Geriatric men at altitude: hypoxic ventilatory sensitivity and blood dopamine changes // *Respiration* 2000. Vol. 67. P. 253–260.
22. *Shea SA, Benchetrit G, Pham Dingh S.* The breathing patterns of identical twinges // *Respir. Physiol.* 1989. Vol. 75. P. 211–224.
23. *Vallerand A.L., Savourey G, Bittel J.H.M.* Determination of heat debt in the cold: partitioned calorimetry vs. conventional methods // *J. Appl. Physiol.* 1992. Vol. 72, № 4. P. 1380–1385.
24. *Ward P, Milledge J.S., West J.B.* Acute mountain sickness // *High altitude medicine and physiology.* London, 2000. P. 215–231.
25. *Weil J.V., Byrne-Quinn V.E., Sodal L.E., Friesen W.O., Underhill B., Filley G.F., Grover R.F.* Hypoxic ventilatory response in man // *J. Clin. Invest.* 1970. Vol. 49. P. 1061–1072.

**SUSCEPTIBILITY TO HYPOXIA AND VENTILATORY
RESPONSES TO O₂ AND CO₂ CHANGES
AFTER SHORT-TERM COLD EXPOSURES**

L.T. Kovtun

Research Institute of Physiology SB RAMS, Novosibirsk

In 24 healthy young men were determined ventilatory sensitivity to hypoxia (HVR) and hypercapnic (HCVR) stimuli as indicators chemoreceptor regulation of the respiratory system, before and after the general short-term cooling (13⁰, 2 hours, 10 days). Sensitivity to hypoxia (sSaO₂) was determined by the rate of decline in hemoglobin oxygen saturation of arterial blood (SaO₂) in the HVR test, when by the exponential decrease in the concentration of O₂ in the inhaled air, SaO₂ after a delay decreased linearly. Found that short-term general cooling is increased resistance to hypoxia in the high susceptibility to hypoxia group and reduced functional reserve in low susceptibility group. It accompanied by an increase in ventilatory response to O₂ and CO₂, the typical response to hypoxia. The selected groups did not differ on the HVR and HCVR before cooling.

Keywords: *susceptibility to hypoxia, hypoxic ventilatory response, hypercapnic ventilatory response, cold exposure, thermoregulation.*

Об авторах:

КОВТУН Людмила Тимофеевна—кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ НИИ Физиологии СО РАМН, 630117, Новосибирск, ул. акад. Тимакова, д. 4, e-mail: lykovtun@yandex.ru